

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 204 596  
A1

# DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 86400996.4

(51) Int. Cl. 4: A61K 9/22, A61K 9/16,  
A61K 9/52

(22) Date de dépôt: 09.05.86

(30) Priorité: 09.05.85 FR 8507013

(43) Date de publication de la demande:  
10.12.86 Bulletin 86/50(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE(71) Demandeur: RHONE-POULENC SANTE  
Les Miroirs 18 Avenue d'Alsace  
F-92400 Courbevoie Cedex(FR)(72) Inventeur: Drouin, Jehan-Yves  
4 rue du Mérou  
F-92290 Chatenay Malabry(FR)  
Inventeur: Veillard, Michel  
12 rue du Docteur Roux  
F-92330 Sceaux(FR)(74) Mandataire: Pillard, Jacques et al  
RHONE-POULENC INTERSERVICES Brevets  
Pharma 25, Quai Paul Doumer  
F-92408 Courbevoie Cédex(FR)

(54) Compositions pour la préparation par extrusion de microparticules permettant la libération prolongée d'une substance biologiquement active et les microparticules ainsi obtenues.

(57) Composition pour la préparation par extrusion de microparticules permettant la libération prolongée d'une substance biologiquement active constituée d'une substance active, d'un ou plusieurs polymères et 10 à 40 % en poids d'un ou plusieurs excipients lipidiques ayant la propriété de dissoudre ou gélifier le ou les polymères et des propriétés lubrifiantes.

EP 0 204 596 A1

Abstract (Basic): EP 204596 B

Composn. for prepn., by extrusion, of microparticles which provide sustained release of a biologically active cpd. (I), consists of (A) at least one polymer (which may or may not be erodible) and (B) 10-40 wt.% of a mixt. of at least 2 lipid excipients, one of which can dissolve or gel component (A), while the other acts as a lubricant. Alternatively, a single lipid excipient having both of these functions is used. The composn. can also include other diluents and antistatic agents. Pref. (A) are cellulose ethers; (meth)acrylate ester polymers; vinyl pyrrolidone/vinyl acetate copolymers; polyvinyl alcohol and vinyl acetate copolymers.

USE/ADVANTAGE - Slow-release microparticles can now be prepd. without requiring expensive and time-consuming coating techniques.

# COMPOSITIONS POUR LA PREPARATION PAR EXTRUSION DE MICROPARTICULES PERMETTANT LA LIBERATION PROLONGEE D'UNE SUBSTANCE BIOLOGIQUEMENT ACTIVE ET LES MICROPARTICULES AINSI OBTENUS

La présente invention concerne de nouvelles compositions pour la préparation par extrusion de microparticules permettant la libération prolongée d'une substance biologiquement active et les microparticules ainsi obtenues.

Il existe différents procédés de préparation de microgranules permettant la libération prolongée d'une substance active. Par exemple, un procédé consiste à réaliser les étapes successives suivantes : montage d'un germe saccharose-amidon, imprégnation ou grossissage du germe par la substance active en poudre ou en solution, puis enrobage par des solutions de polymères qui confèrent la cinétique de libération désirée de la substance active. Un autre procédé comporte la réalisation des étapes successives suivantes : extrusion d'un mélange humide contenant la substance active, sphéronisation de l'extrudat, puis enrobage de la microsphère obtenue par des solutions de polymères qui confèrent la cinétique de libération de la substance active. Cependant ces techniques sont longues et coûteuses.

Par ailleurs, il arrive fréquemment que, en particulier par extrusion, on obtienne des particules de petite taille qui ont une surface d'échange importante ce qui conduit à une libération relativement rapide de la substance active. Pour ralentir la vitesse de libération, il est possible d'effectuer un enrobage, après une sphéronisation préalable, afin d'obtenir une membrane filmogène d'épaisseur connue.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention que des microparticules permettant la libération prolongée d'une substance biologiquement active peuvent être obtenues directement par extrusion, sans enrobage et/ou sphéronisation, d'une composition constituée d'une substance active, d'un ou plusieurs polymères et d'un ou plusieurs excipients lipidiques et éventuellement d'adjuvants habituellement utilisés en pharmacie galénique tels que des agents antistatiques, des agents mouillants ou des diluants.

Les polymères qui sont utilisés pour la réalisation des microparticules selon l'invention sont choisis parmi les éthers cellulose (telles que les éthylcelluloses des séries G, K, N et T, et plus particulièrement celles de la série N, N. D. Hercules), les polymères d'esters d'acides acryliques et méthacryliques (tels que Eudragit RSPM, RLPM, L et 5 plus particulièrement RSPM, N. D. Röhmpharma), les copolymères de vinylpyrrolidone et d'acétate de vinyle (tel que Kollidon VA 64,

N.D. B.A.S.F.), les alcools polyvinyliques comme les Mowiols (N.D. Hoechst) et les homopolymères de l'acétate de vinyle comme par exemple le Rhodopas BB.3 (N.D. Rhône-Poulenc).

Le choix du ou des polymères est effectué en fonction de l'affinité de la substance active pour les milieux aqueux. Ainsi, d'une manière générale, dans le cas d'une substance active hydrophile, compte tenu de la petite taille des microparticules et de leur grande surface d'échange, il est particulièrement avantageux d'utiliser un polymère non hydrophile et non érodible (tel que l'éthylcellulose de type N) pour obtenir une libération prolongée sur plus de 8 heures par voie orale chez l'homme. En revanche, il est particulièrement avantageux d'utiliser un polymère érodible, c'est-à-dire un polymère qui est lentement soluble dans l'eau et/ou progressivement digestible par les enzymes présents dans les liquides biologiques (tel qu'un copolymère de vinylpyrrolidone et d'acétate de vinyle comme le Kollidon VA 64, N.D. BASF), pour obtenir une libération totale de la substance active en 24 heures.

L'association de 2 ou plusieurs polymères constitue un moyen supplémentaire de contrôle de la cinétique de libération en fonction des caractéristiques propres de la substance active. Il peut aussi être avantageux, dans certains cas, de contrôler la cinétique de libération par addition de polymères particulièrement hydrophobes tels que les polysiloxanes.

Les excipients lipidiques sont choisis parmi les alcools gras (alcool cétylique), les acides gras (acide stéarique), les esters d'alcools de  $C_{12}$  à  $C_{24}$  et d'acides gras pouvant avoir 36 atomes de carbone (cire blanche), les huiles végétales polyoxyéthylénées (Cremophors, N.D. BASF ; Labrafils, N.D. Gattefossé, les huiles végétales hydrogénées (Cutina H.R., N.D. Henkel), les monodi-ou triglycérides d'acides gras (Compritol 888 ou Precirol, N.D. Gattefossé; Imwitor 900 ou Softisan 154, N.D. Dynamit Nobel), ou les lécithines.

Le ou les excipients lipidiques doivent posséder un pouvoir solubilisant ou gélifiant vis-à-vis du polymère et un pouvoir lubrifiant permettant l'extrusion.

Il est particulièrement avantageux de réaliser une composition contenant un excipient lipidique dont le point de fusion est voisin de 50°C pour dissoudre ou gélifier le polymère associé à un second excipient lipidique de point de fusion plus élevé pour favoriser la lubrification.

Il est possible d'utiliser un excipient lipidique unique, tel que le palmito-stéarate de glycérol - (Precirol, N.D. Gattefossé) lorsque celui-ci associe un point de fusion peu élevé à des propriétés de dissoudre ou gélifier le polymère.

Dans les compositions extrudables selon la présente invention, la teneur en excipient lipidique représente généralement entre 10 et 40 % en poids de la composition et il est particulièrement avantageux d'utiliser un mélange d'excipients lipidiques dans lequel l'excipient lubrifiant représente de 60 à 80 % en poids du mélange.

Dans les compositions extrudables selon la présente invention, la substance biologiquement active représente généralement de 5 à 40 % en poids de la composition.

La vitesse de libération de la substance active est influencée par la taille des microparticules, la nature et la quantité d'excipient lipidique et l'affinité de la substance active vis-à-vis de l'excipient lipidique.

Généralement, la vitesse de libération de la substance active augmente lorsque la taille des microparticules diminue, cette diminution de taille s'accompagnant d'un accroissement de la surface d'échange.

La vitesse de libération est fonction de l'affinité comparée de la substance active vis-à-vis, d'une part, des excipients lipidiques constituant les microparticules et, d'autre part, des milieux aqueux dans lesquels la substance active est libérée et elle est également fonction de la vitesse de diffusion de la substance active dans la matrice qui est liée à la nature et à la quantité du ou des polymères. Il en résulte qu'une substance active lipophile, telle que le kétoprofène, diffusera moins vite dans un excipient lipidique pour lequel la substance active a une plus grande affinité. Inversement, une substance active moins lipophile, telle que la nifédipine ou le chlorhydrate d'acébutolol, diffusera plus vite dans un excipient lipidique pour lequel la substance active a moins d'affinité.

Pour la réalisation des microparticules selon l'invention, il est préférable d'utiliser un excipient lipidique ou un mélange d'excipients lipidiques dans lequel le polymère qui joue le rôle d'agent structurant est soluble ou partiellement soluble.

Selon la présente invention, les microparticules sont obtenues par un procédé d'extrusion qui consiste à faire passer un granulé homogène constitué du mélange d'un ou plusieurs polymères et d'un ou plusieurs excipients lipidiques contenant la substance active à travers des perforations calibrées.

La granulation peut être effectuée dans un granulateur classique en utilisant comme liquide de mouillage le ou les excipients lipidiques fondus ou bien dans un appareil à double enveloppe chauffante muni d'un couteau rotatif et d'un racleur en

élevant progressivement la température jusqu'à l'entrée en fusion des excipients lipidiques afin de provoquer la granulation. En opérant de cette manière, il est possible d'obtenir un granulé dont l'homogénéité est beaucoup plus grande qu'en opérant dans un granulateur classique.

Selon la texture du granulé obtenu, il peut être nécessaire d'effectuer, préalablement à l'extrusion, une opération de régularisation dans le but de briser les amas.

L'extrusion peut être avantageusement réalisée dans un appareil constitué essentiellement de deux rouleaux tournant en sens inverse, l'un étant plein, l'autre étant perforé. Le granulé entraîné sous forte pression entre les deux rouleaux est extrudé à travers le rouleau perforé sous forme de petits cylindres de diamètres sensiblement identiques et dont la longueur est quasiment constante grâce à un couteau qui arrase l'extrudat à la sortie des pores. Les extrudats ainsi obtenus peuvent être tamisés afin de conserver un ensemble homogène.

L'extrusion du granulé est rendue possible grâce à l'augmentation de température qui se produit entre les deux rouleaux. Cette élévation de température conduit à la fusion partielle de l'excipient lipidique dont le point de fusion est le plus bas et qui dissout partiellement le polymère en donnant naissance à une masse plastique qui est extrudée et qui se resolidifie immédiatement.

Il est donc particulièrement important de contrôler la température d'extrusion. Ce contrôle peut être avantageusement effectué en agissant sur le débit d'alimentation en granulé et/ou sur la vitesse de rotation des rouleaux de telle manière que l'énergie thermique soit entièrement absorbée par le granulé pénétrant entre les deux rouleaux.

Il en résulte que, si l'apport calorifique est trop faible, du fait par exemple d'une vitesse de rotation trop lente des rouleaux, l'extrusion ne sera que partielle et il sera nécessaire de recycler une partie importante du granulé et, si l'apport calorifique est trop élevé, du fait par exemple d'une vitesse de rotation trop rapide des rouleaux, l'excédent calorifique ne peut pas être absorbé par le granulé avant l'extrusion, ce qui conduit à une augmentation de température entraînant une fusion plus importante de l'excipient lipidique et par suite un colmatage rendant ainsi l'extrusion de plus en plus difficile.

Il est particulièrement avantageux d'effectuer l'extrusion à travers des orifices dont le diamètre est voisin de 1,5 mm.

Les microparticules obtenues par extrusion des compositions selon l'invention se présentent généralement sous forme de bâtonnets cylindriques dont la longueur est comprise entre 1 et 5 mm et dont le diamètre est compris entre 1 et 1,5 mm.

Les microparticules selon la présente invention peuvent être, par exemple, réparties uniformément dans des gélules. Selon le type de gélules utilisées, les microparticules pourront éventuellement subir un traitement de régularisation afin de leur donner leur forme et leur taille compatibles avec un remplissage régulier.

Il est possible également de remplir les gélules avec un mélange de microparticules dont les cinétiques de dissolution sont différentes.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

#### EXEMPLE 1

A 34 g d'alcool cétylique fondu à une température de 65°C on ajoute 10 g de kétoprofène.

La solution ainsi obtenue est ajoutée, par petites fractions, à 56 g d'éthylcellulose N4 placés dans un mélangeur planétaire type "Bouvard". La vitesse d'agitation est de 50 tours/minute. L'agitation est poursuivie pendant 10 minutes jusqu'à l'obtention d'un granulé homogène.

Le granulé ainsi obtenu est extrudé dans un extrudeur type Alexander Werk dont les perforations du rouleau perforé ont un diamètre de 1 mm.

On obtient ainsi des microgranules qui se présentent sous forme de bâtonnets dont le diamètre est compris entre 1 et 1,25 mm et dont la longueur est comprise entre 1 et 5 mm.

#### EXEMPLES 2 à 8

On opère comme dans l'exemple 1 en remplaçant l'alcool cétylique par divers excipients lipidiques.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 1.

TABEAU 1

Exemples	Excipients lipidiques	Caractéristiques
2	Acide stéarique	Petits bâtonnets dont le diamètre est compris entre 1 et 1,25 mm et dont la longueur est comprise entre 1 et 5 mm
3	Cire blanche	
4	Imwitor 900	
5	Cutina HR	
6	Précirol	
7	Compritol 8-88	
8	Softisan 154	

#### EXEMPLES 9 à 17

On opère comme dans l'exemple 1 mais en faisant varier la nature et les proportions des excipients lipidiques et des polymères ; la teneur en substance active (kétoprofène) étant de 10 % du poids total de la composition.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2.

TABLEAU 2

Exemples	Excipient lipidique %	Polymère %	Caractéristiques
9	Alcool cétylique 15	Ethylcellulose N4 75	Petits bâtonnets dont le diamètre est compris entre 1 et 1,25 mm et dont la longueur est comprise 1 et 5 mm
10	Alcool cétylique 10	Ethylcellulose N4 80	
11	Précirol 34	Ethylcellulose N4 56	
12	Précirol 15	Ethylcellulose N4 75	
13	Précirol 10	Ethylcellulose N4 80	
14	Précirol 34	Mowiol 4-88 56	
15	Précirol 34	Kollidon VA 64 56	
16	Précirol 34	Rhodopas BB 3 56	
17	Précirol 34	Eudragit RSPM 56	

40

La libération de la substance active en fonction du temps est déterminée de la manière suivante :

Les essais sont effectués dans un "dissolutest" type USP XX. Cet appareil est constitué d'un bain-marie réglé à 37°C contenant 6 réacteurs.

45

Chaque réacteur est rempli avec 750 cm<sup>3</sup> d'un milieu dont le pH est égal à 7,4 ayant la composition suivante :

- phosphate disodique ..... 1302 g
- acide citrique ..... 40 g
- eau distillée q.s.p. .... 20 litres

55

Dans chaque réacteur on plonge un agitateur tournant à la vitesse de 120 tours/minute

Une gélule contenant 200 mg de microparticules est placée dans chaque réacteur au temps t = 0.

5

Un prélèvement de 5 cm<sup>3</sup> est effectué au bout de 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 3 heures, 4 heures, 5 heures et 23 heures. On dose dans chaque prélèvement la quantité de substance active libérée. Dans le cas du kétoprofène, le dosage est effectué par spectrophotométrie à 260 nm.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 3.

**TABEAU 3**

Exemples	% de substance active libérée après							
	30 mn	1 H	2 H	3 H	4 H	5 H	6 H	23 H
1	34	40	51		61		66	83
2	23	28	37	45	47	52		76
3	12	22	38	47	50	54		75
4	25	38		60			76	92
5	2	3		5			6	11
6	5	10		30			45	68
7	3	4	6	11		15		44
8	3	5	6	8	9	10		18
9	19	26	36		48		53	81
10	18	24	33		43		51	76
11	5	10		30			45	68
12	4	8	17		35		47	81
13	4	8	15		26		33	60
14	36	70		97		98		100
15	26	63		90		92		96
16	14	36	58	71	75		79	85
17	8	16		32	36	40		77

#### EXEMPLE 18

Dans la cuve à double enveloppe d'un granulateur de type "OLZA" possédant un racleur et un couteau rotatif en fond de cuve, on introduit 60 g de riodipine, 165 g de copolymère vinylpyrrolidone acétate de vinyle (Kollidon VA 64), 18,75 g d'alcool cétylique, 56,25 g de Precirol. La température du mélange agité est élevée progressivement par cir-

45 culation d'eau chaude thermostatée à 65°C dans la double enveloppe. Il se forme un granulé qui est soustré puis extrudé dans un extrudeur type "Alexanderwerk".

50 On obtient ainsi des microparticules qui se présentent sous forme de bâtonnets dont le diamètre est voisin de 1,5 mm et dont la longueur est comprise entre 1 et 5 mm.

## EXEMPLES 19 à 30

On opère comme dans l'exemple 18 mais en utilisant des mélanges extrudables dont la composition est donnée dans le tableau 4.

5

TABLEAU 4

N° exemple	Principe actif %	Polymère %	Excipient lipidique %
19	Kétoprofène 20	Kollidon VA 64 55	Alcool cétylique 6,25 Precirol 18,75
20	Riodipine 20	Kollidon VA 64 65	Alcool cétylique 3,75 Precirol 11,25
21	Riodipine 20	Kollidon VA 64 50	Alcool cétylique 7,5 Precirol 22,5
22	Riodipine 20	Kollidon VA 64 55	Alcool cétylique 6,25 Cutina HR 18,75
23	Riodipine 20	Kollidon VA 64 55	Alcool cétylique 6,25 Compritol 8-88 18,75
24	Kétoprofène 20	Mowiol 4-88 55	Alcool cétylique 6,25 Precirol 18,75

35

40

45

50

55

7

25	Kétoprofène 20	Rhodopas BB 3 55	Alcool cétylique 6,25 Precir 1 18,75
26	Kétoprofène 20	Kollidon VA 64 54 Ethylcellulose N4 1	Alcool cétylique 6,25 Precirol 18,75
27	Kétoprofène 20	Kollidon VA 64 45 Ethylcellulose N4 10	Alcool cétylique 6,25 Precirol 18,75
28	Kétoprofène 20	Kollidon VA 64 25 Ethylcellulose N4 30	Alcool cétylique 6,25 Precirol 18,75
29	Kétoprofène 20	Kollidon VA 64 45 Natrosol 250 HHX 10	Alcool cétylique 6,25 Precirol 18,75
30	Riodipine 20	Kollidon VA 64 45 Huile de silicone V 300 000 10	Alcool cétylique 6,25 Precirol 18,75

La libération de la substance active en fonction du temps, à partir des microparticules qui font l'objet des exemples 18 à 30, est déterminée de la manière suivante :

Les essais sont effectués dans un "dissolutest" type USP XX. Cet appareil est constitué d'un bain-marie réglé à 37°C contenant 6 réacteurs.

Chaque réacteur est rempli avec 1 litre de milieu de dissolution qui est constitué, dans le cas de la riodipine, d'une solution de Cremophor EL à 2 % et, dans le cas du kétoprofène, d'une solution aqueuse de pH égal à 5 ayant la composition suivante :

- acide acétique : 205,9 g
- phosphate disodique dihydraté : 363,12 g
- eau déminéralisée q.s.p. : 20 litres

45

Dans chaque réacteur plonge un agitateur qui est, soit une pâle tournant, à 100 tours/minute, soit un panier tournant à 120 tours/minute.

Une gélule contenant 200 mg de microparticules est placée dans le réacteur au temps  $t = 0$ .

50

Un prélèvement de 5 cm<sup>3</sup> est effectué après 1 heure, 2 heures, 3 heures, 4 heures, 5 heures, 6 heures et 22 heures. La quantité de substance active libérée est dosée dans chaque prélèvement par spectrophotométrie à 260 nm dans le cas du kétoprofène et à 360 nm dans le cas de la riodipine.

55

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 5.



TABLEAU 5

Microparticules des exemples	% de substance active libérée après						
	1 H	2 H	3 H	4 H	5 H	6 H	22 H
18	18	30	36	42	48	51	88
	12*	20	23	27	29	32	53
19	22	33	62	75	85	90	100
20	8*	18	25	28	32	36	65
21	12*	22	27	30	33	36	58
22	12*	17	23	25	-	32	69
23	14*	25	32	37	-	45	85
24	35	60	72	78	84	90	95
25	15	23	32	35	42	44	68
26	18	50	62	70	78	80	98
27	25	43	52	59	64	69	95
28	14	23	29	34	39	42	70
29	33	54	74	88	93	95	102
30	7,5	14,5	20,3	27,0	33,0	38,8	92,2

\* Essais dans lesquels l'agitation est effectuée dans un panier tournant à 120 tours/minute.

#### Revendications

1 -Composition pour la préparation par extrusion de microparticules permettant la libération prolongée d'une substance biologiquement active caractérisée en ce qu'elle est constituée d'une substance biologiquement active, d'un ou plusieurs polymères érodibles ou non et de 10 à 40 % d'un mélange d'au moins deux excipients lipidiques dont l'un possède la propriété de dissoudre ou gélifier le ou les polymères et l'autre possède des propriétés lubrifiantes ou d'un excipient lipidique possédant à la fois la propriété de dissoudre ou gélifier le ou les polymères et des propriétés lubrifiantes, et éventuellement d'un ou plusieurs additifs choisis parmi les diluants et les agents antistatiques.

2 -Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que le polymère est choisi parmi les éthers cellulosiques, les polymères d'esters d'acides acryliques et méthacryliques, les copolymères de vinylpyrrolidone et d'acétate de vinyle, les alcools polyvinyliques et les homopolymères de l'acétate de vinyle et leurs mélanges.

3 -Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'excipient lipidique est choisi parmi les alcools gras, les acides gras, les esters d'alcools gras et d'acides gras, les huiles végétales hydrogénées, les huiles végétales polyoxyéthylénées, les mono-, di-ou triglycérides d'acides gras les lécithines et leurs mélanges.

4 -Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que la substance active représente 5 à 40 % en poids de la composition.

5 -Composition selon la revendication 1 caractérisé en ce que, lorsque l'on utilise un mélange d'excipients lipidiques, l'excipient lubrifiant représente 60 à 80 % en poids du mélange.

6 -Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle contient en outre un polymère très hydrophobe.

7 -Composition selon la revendication 6 caractérisée en ce que le polymère très hydrophobe est choisi parmi les polysiloxanes.

8 -Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que la substance active est le kétoprofène.

9 - Microparticules permettant la libération prolongée d'une substance biologiquement active caractérisées en ce qu'elles sont obtenues par extrusion d'une composition selon la revendication 1.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

10



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 86 40 0996

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
X, Y	EP-A-0 043. 254 (GÖDECKE AKT)  * Page 1, lignes 15-29; page 4, ligne 23 - page 5, ligne 5; page 7, lignes 8-30; exemple 2; revendications 1,10 *	1-6, 8, 9	A 61 K 9/22 A 61 K 9/16 A 61 K 9/52
Y	US-A-3 965 256 (S.T. LESLIE) * Colonne 8, lignes 37-59; revendications *	2-5, 8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 4)
			A 61 K
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 27-08-1986	Examineur BERTE M.J.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons  & membre de la même famille, document correspondant	

UEB form 1503 03/82